

論文内容の要旨

| | | | |
|--|--|----|-------|
| 報告番号 | | 氏名 | 塚本 真治 |
| Ubiquilin2 enhances osteosarcoma progression through resistance to hypoxic stress (ユビキリン2は低酸素ストレスに耐性を示すことで骨肉腫の増殖を促進させる) | | | |

論文内容の要旨

Ubiquilin2(UBQLN2)はユビキチン様タンパクファミリー(Ubiquilins)のひとつで、ユビキチン化されたタンパクをプロテアソームに運び分解させ、タンパクの恒常性を維持する機能を有する。UBQLN2 は神経変性疾患の発生に関与することが示唆されているが、悪性腫瘍においてもその関与が報告されてきたので、骨肉腫における UBQLN2 の機能解析を行った。

方法として、UBQLN2 siRNA をヒト骨肉腫細胞 MG63 に導入し、低酸素下で培養した。mRNA の発現はリアルタイム PCR 定量法にて、タンパクの発現は Western blot 法にて、細胞増殖能は MTS assay にて、apoptosis の評価は TUNEL assay にて行った。ラット骨肉腫細胞 COS1NR を Fischer344 ラットに皮下移植して、UBQLN2 siRNA+atelocollagen を注入して腫瘍体積を測定して、取り出した腫瘍の免疫組織染色と TUNEL assay を行った。高悪性度骨肉腫 34 例の生検標本より UBQLN2 の免疫組織染色を行い、60%以上を陽性として、2群に分けて無転移期間を単変量解析した。

結果として、MG63 において UBQLN2 を knockdown したところ、正常酸素下では腫瘍細胞増殖能は抑制されなかったが、低酸素環境下では強く抑制された。TUNEL assay にて apoptosis が起こっており、Western blot にて JNK と p38 が活性化されていたが、低酸素誘導因子である HIF-1 α の発現は変化なかった。ラット骨肉腫モデルにおいて UBQLN2 siRNA を投与すると apoptosis が生じて腫瘍の増殖は抑えられたが、HIF-1 α の発現は変化なかった。ヒト骨肉腫において UBQLN2 が高発現しているほど転移しやすかった。

本研究によって、骨肉腫において UBQLN2 は HIF-1 α 経路とは独立して低酸素ストレスに対する耐性を示し、腫瘍の増殖を促進させることが明らかになった。UBQLN2 の発現解析は骨肉腫の診断補助ならびに予後予測に有用であり、骨肉腫治療における有効な標的分子となる可能性が示された。